

in children suffering from TB, as well as for affecting the prophylactic and protective effect in clinically healthy children or risk contingents, such as ones subjected to irradiation with ionizing radiations and in chemotherapy. The lactic acid product is produced by fermenting pasteurized wholesome milk or skimmed milk with a ferment being a monoculture of the strain *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* LBB.B120 or monoculture of strain *Streptococcus thermophilus* LBB.T60 for producing lactic acid products, and in particular the said products.

- 6 claims

(13) L (19) BG 7(51) A 61 K 31/00
 (21) 104513 (22) 07.06.00
 (41) 31.12.2001
 (71) ALEKSANDROV, NIKOLA G.; GEORGIEV, GEORGI I.; IVANOVA, PETRANKA D.; KOSTADINOV, SVETLOMIR E. (BG)
 (72) ALEKSANDROV, NIKOLA G.; GEORGIEV, GEORGI I.; IVANOVA, PETRANKA D.; KOSTADINOV, SVETLOMIR E. (BG)
 (74) LILJANA LJUBOMIROVA KHRISTOVA, 1233 SOFIA, UL."OPALCHENSKA"117, BL.37, VKH.D, AP.129

(54) MEANS HAVING COMPLEX BIOSTIMULATING EFFECT

(57) The means has complex biostimulating effect on the physical and mental condition of man, has increased anti-depressive effect, results in better expressed effects of restoration and maintenance of the normal functions of individual organs and systems. In addition, it has favourable effect on the sexual behaviour and on the function of the urogenital system. The means comprises dry extract of St. John's wort, standardized, based on hyperacine, and dry lactic acid product including wholesome or skimmed milk, fermented with selected strains *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, and containing vital lactic acid microorganisms over 1, 000, 000/1 g product, pectin and from 1.5 to 3.5 wt. % complex of vitamins A, C, E, B₁, B₂, B₁₂, niacin, calcium pantoneoate, folic acid, each in quantities within the boundaries of the pharmacological doses, optionally also mineral salts, and auxiliary substances such as calcium phosphate, aspartam, citric acid, dextrose, aromatizers. The means, in the form of soluble powder, can be offered in different dose packaging with instruction for the preparation, immediately before use, of products with the preferred consistency. The solid dosed form can be in the form of tablets, as toffees or in some other forms.

4 claims

(13) L (19) BG 7(51) A 61 K 31/00
 (21) 104567 (22) 28.06.00 A 61 P 7/02
 (41) 31.12.2001 A 61 P 25/28
 A 61 P 39/00
 (71) RAJKOV, ZAKHARI D.; ATANASOV, ATANAS T. (BG)
 (72) RAJKOV, ZAKHARI D.; ATANASOV, ATANAS T. (BG)

(54) APPLICATION OF NITROXYL RADICALS AS MEDICAMENTOUS FORMS

(57) The pharmacological effect of nitroxyls, the comparison of their physical, chemical and biological properties and the applied methods



СРЕДСТВО С КОМПЛЕСНО БИОСТИМУЛИРАЩО ДЕЙСТВИЕ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до областта на производството на средства за оказване на биостимулиращо въздействие върху физическото и психическо състояние на човека.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Депресиите са едно от най-разпространените и с голямо медико-политическо значение заболяване. Най-често срещаните в нашето съвремие форми на депресия са от затвореност и самоубийство до дисфории с разрушително поведение. Всеки 5-и човек прекарва през живота си един депресивен период. Статистически 4% от населението се намира във всеки един момент в депресия.

Терапевтичните подходи при депресиите теоретически се определят от концепцията за невротрансмиторната им генеза, като с досега наличните средства се постига увеличаване на нивото на норадреналин или серотонин в синапсната цепка.

За лечение на депресивни състояния - депресивно разстройство и леки до средно тежки депресии са познати редица средства, т.н. антидепресанти. Най-масово употребяваните са синтетичните антидепресанти, като Desipramin, Nomifensin, Clomipramin, Amitriptylin и др. Особено ефективни са хетероцикличните антидепресанти, които имат редица нежелани странични реакции. Антидепресантите от новата генерация - селективни инхибитори на реаптирането на серотонина са по-малко ефективни, но с по-слабо изразени странични действия. Стремежът е да се създадат такива антидепресанти, които да притежават високата ефективност на хетероцикличните средства и да са максимално освободени от нежелани странични ефекти.

В този аспект изключително интересен е новият препарат *Esbericum*, който представлява стандартизиран по отношение на хиперацин сух екстракт от жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) и съдържа хиперацини, флаваноиди (кверцетин и квецитрин), ксантони, биофлаваноиди (биоапагенин и аментофлафон), хиперфорин и процианидини. Това средство притежава висока ефективност и меко действие и няма нежелани странични ефекти. Показва най-висока ефективност при пациенти с леки и умерено тежки депресии. Добрата му поносимост го прави подходящо за

прилагане при пациенти със съпътстващи соматични заболявания и при болни в напреднала възраст. Не води до привикване и зависимост при продължително приложение.

Лекарствената форма на Esbericum е капсулна форма, която съдържа, освен сухия екстракт от жълт кантарион, и лактоза, магнезиев стеарат, високодисперсен силициев диоксид, жълт железен оксид, желатин, индиготин и титанов диоксид.

Както е известно, депресията се проявява посредством множество симптоми като резигнация, отчаяние, вътрешна празнота до желание за самоубийство. Състоянието на организма на пациенти след опит за самоубийство чрез приемане на токсични вещества изисква вземане на мерки за възстановяване на нормалните функции на отделните органи и системи, по-специално стомашно-чревния тракт, черен дроб, бъбреци, сърдечна дейност. Тези пациенти имат нужда освен от лекарства и от диетично хранене, което да спомага възстановяването и да поддържа продължително време възстановените функции.

Освен това, депресивните състояния често се изявяват и с липса на апетит и активно отношение към рационално и пълноценно хранене, с атонични състояния, с чувство за умора и от там ниска двигателна активност. Поради това, едновременно с антидепресантите е необходимо да се приемат биостимулиращи средства, влияещи върху целия организъм.

Като се има пред вид и това, че пациентите, намиращи се извън клиника и в домашна обстановка, особено без специални грижи от страна на околните, обикновено не изпълняват назначенията или не ги изпълняват точно и обикновено с нежелание приемат лекарства в обичайните им лекарствени форми, налице е проблем, свързан със създаване на такава форма на антидепресант от природен произход, която да се приема с желание от пациентите, да може да се приема и като хранителна добавка, и която да внася в организма биостимулиращи вещества, оказващи целенасочено въздействие.

Известни са различни по форма и съдържание биостимулиращи средства, включващи поливитаминни комплекси, растителни екстракти, белтъчни хидролизати и др. Известно е също така стимулиращото действие на пчелното млечице, съдържащо есенциални аминокиселини, микроелементи, витамини, белтъчен компонент и др.

Известно е биостимулиращото действие на диетичен нисколактозен сух млечнокисел продукт [Патент РБ 52041] , предназначен главно за функционално

хранене на тежко болни и деца и възрастни с лактазна недостатъчност. Продуктът съдържа нисколактозно пълномаслено мляко, нисколактозен млечен хидролизат с над 95% разграден млечен казеин, нисколактозно пълномаслено мляко, заквасено със селектирани щамове *Lactobacillus bulgaricus*, както и захароза, ароматизиращи вещества и пектин.

Възстановяването на функциите на различни органи и системи и поддържането на функциите в нормалните им параметри при прекарвали тежка интоксикация пациенти представлява сериозен проблем, особено при съчетание с депресивно състояние, например при лечение на наркомани, и е очевидна необходимостта от разработване на средства с комплексно въздействие върху организма.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Проблемът за комплексно въздействие върху организма на хора, нуждаещи се от антидепресантно лечение или профилактика се решава, съгласно изобретението със средство, което съдържа от сух екстракт от жълт кантарион, стандартизиран по хиперацин, нисколактозен млечнокисел продукт, включващ обезмаслено нисколактозно краве мляко, заквасено със селектирани щамове *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* и съдържащо жизнеспособни млечнокисели микроорганизми над 1 000 000/1g продукт, нисколактозен млечен хидролизат с над 95 % разграден млечен казеин, захароза, пектин, аспартам и комплекс от витамини, избрани от : витамин А, витамин С, витамин Е, витамин В1, витамин В2, витамин В12, ниацин, калциев пантотеноат, фолиева киселина, всеки един в количество в границите на фармакологичните дози, в даден случай и минерални соли. Средството може да се произвежда като разтворим прах в готови дозиращи форми, в твърда дозираща форма, в таблетирани форми за дъвчене, с придаване на привлекателен вид, вкус и аромат за постигане на поставената цел и осигуряване на съответните нуждаещи се от това комбинирано средство.

Средството съдържа от 0,02 до 0,08 тегловни % сух екстракт от жълт кантарион и от 1,5 до 3,5 % поливитаминен комплекс, спрямо количество млечнокисел компонент.

Млечнокиселият компонент включва обезмаслено нисколактозно краве мляко, заквасено със селектирани щамове *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* и съдържащо жизнеспособни млечнокисели микроорганизми над

1 000 000/1g продукт - от 70,0 до 74 % тегловни, нисколактозен млечен хидролизат с над 95 % разграден млечен казеин - 9,0 - 10,0, захароза - 16,1 -18,1 %, пектин - около 1 %, аспартам - около 0,1 % и ароматизиращи вещества.

Таблетната форма съдържа и помощни вещества и пълнители като калциев фосфат, аспартам, лимонена киселина, декстроза и есенции.

Средството под форма на разтворим прах може да се предлага в различни по дозировка подходящи опаковки с указание за приготвяне непосредствено преди употреба на продукт с предпочитана консистенция.

Твърдата дозирана форма може да бъде под формата на таблетки, във вид на бонбони или друг атрактивен дизайн.

Средството, съгласно изобретението води до общ стимулиращ ефект върху физическото и психическото състояние на човека. Неочаквано беше установено, че средството има по-висок антидепресивен ефект от екстракта от жълт кантарион, води до по-силно изразени ефекти на възстановяване и поддържане на нормалните функции на отделни органи и системи. Освен това, проявява изненадващ благоприятен ефект върху сексуалното поведение и върху функциите на половата система.

Средството осигурява възстановяване на нормалните функции на отделните органи и системи, по-специално на стомашно-чревния тракт като подтиска развитието на патогенни и условно патогенни микроорганизми, на черния дроб, бъбреците, сърдечната дейност и същевременно компенсирайки недостига на витамини в организма средството осигурява по-бързо и ефективно терапевтично действие. Средството представлява напълно природен продукт, без странични ефекти, може да се приема продължително време, може да се приема като хранителна добавка, като храна в дозирано количество.

ПРИМЕРНИ ИЗПЪЛНЕНИЯ

ПРИМЕР за получаване на продукт, съгласно изобретението: От 890 л (75,65 кг) обезмаслено краве мляко се приготвят 800 л нисколактозно безмаслено прясно мляко и 90 л заквасено със селектирани щамове *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* и съдържащо жизнеспособни млечнокисели микроорганизми над 1 000 000/1g продукт нисколактозно безмаслено мляко. Към тях се прибавят 10,00 кг млечен нисколактозен хидролизат, 18,00 кг кристална захар, 1 кг пектин, 0,1 кг аспартам и 1,2 л есенция.

Сместа се подлага на лиофилизация. Към сухия продукт се прибавя изчислено количество 2,5 % тегловни комплекс от витамини: витамин А, витамин С, витамин Е, витамин В1, витамин В2, витамин В12, ниацин, калциев пантонеоат, фолиева киселина, минерални соли, и 0,04 % сух екстракт от жълт кантарион.

За изготвянето на 1 таблетка от 3 г се смесват 1,5 г от гореописания сух млечен продукт с 0,08 г калциев фосфат, 0,1 г витаминен премикс, аспартам - 0,017 г, лимонена киселина - 0,004 г, ароматизиращи вещества - 0,04 г, декстроза - останалото количество до 3 г. Витаминният премикс съдържа витамин А 3000 I.U., витамин С - 75 mg, витамин Е - 10 mg, витамин В1 - 2 mg, витамин В2 - 2 mg, В6 - 2 mg, витамин В12 - 5 µg, ниацин - 20 mg, калциев пантотеноат - 10 mg и фолиева киселина - 200 µg и 0,25 mg сух екстракт от жълт кантарион.

100 g сух млечнокисел продукт, който съставлява 50 % тегловни от таблетката средството, съдържат: мазнини - от 16,0 до 20,0g, белтъчни вещества - от 23,0 до 27,0 g, захар обща, като инвертна - от 43,0 до 47,0 g, в т.ч. лактоза - до 4,0 g, вода - до 6,0 g, пектин - до 1,0 g, минерални вещества, общо - до 6,0 g, в т.ч. калций - 1000 mg, калий - над 1500 mg, желязо - 0,8 mg, фосфор - 780 mg.

Средството може да се предлага и под форма на таблетки от 1,8 г., в различни по грамаж опаковки за еднократен прием, под форма на прах в опаковки за един дневен прием и други подходящи форми.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Средство с комплексно биостимулиращо действие, характеризиращо се с това, че съдържа сух екстракт от жълт кантарион, стандартизиран по хиперацин, нисколактозен млечнокисел продукт, включващ обезмаслено нисколактозно краве мляко, заквасено със селектирани щамове *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* и съдържащо жизнеспособни млечнокисели микроорганизми над 1 000 000/1g продукт, нисколактозен млечен хидролизат с над 95 % разграден млечен казеин, захароза, пектин, аспартам, и комплекс от витамини, избрани от : витамин А, витамин С, витамин Е, витамин В1, витамин В2, витамин В12, ниацин, калциев пантонеоат, фолиева киселина, всеки един в количество в границите на фармакологичните дози, в даден случай и минерални соли.
2. Средство, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това че съдържа от 0,02 до 0,08 тегловни % сух екстракт от жълт кантарион и от 1,5 до 3,5 % поливитаминен комплекс, спрямо количеството на млечнокиселия компонент.
3. Средство, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че млечнокиселият компонент включва обезмаслено нисколактозно краве мляко, заквасено със селектирани щамове *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* и съдържащо жизнеспособни млечнокисели микроорганизми над 1 000 000/1g продукт - от 70,0 до 74 % тегловни, нисколактозен млечен хидролизат с над 95 % разграден млечен казеин - 9,0 - 10,0, захароза - 16,1 -18,1 %, пектин - около 1 %, аспартам - около 0,1 % и ароматизиращи вещества.
4. Средство, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че е под форма на разтворим прах в готови дозирани форми, в твърда дозирана форма, или в таблетна форма за дъвчене.